

دو فصلنامه طب جنوب

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال هفتم، شماره ۱، صفحه ۲۷-۳۳ (شهریور ۱۳۸۳)

اثر بی حس کننده های موضعی در کاهش درد پس از عمل برداشتن آپاندیس

دکتر مسعود بقائی وجی^۱، دکتر فرشته علی حسینی^۱، دکتر عباس دهقان^{۲*}

^۱استادیار جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

^۲پزشک عمومی، پژوهشگر مرکز پژوهش های سلامت خلیج فارس

چکیده:

کنترل دردهای پس از عمل از مشکلات شایع جراحی است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر بی حس کننده های موضعی بر میزان دردهای پس از عمل در بیماران آپاندکتومی شده بوده است. این کارآزمایی بالینی شاهد دار دو سو کور بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به آپاندیسیت حاد غیر عارضه دار در بیمارستانهای دانشگاهی شهر کرمان انجام شد. پس از اتمام عمل و قبل از بستن زخم گروه مورد، مخلوط لیدوکائین و بوپیواکائین و گروه شاهد به همان حجم سرم نمکی ۰/۹٪ بصورت تزریق زیر فاشیای عضله مایل خارجی و زیر جلد دریافت داشتند. میزان درد پس از عمل به دو روش مقیاس آنالوگ دیداری (VAS) و مقیاس نمره دهی عددی (NRS) در ساعتهای ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل اندازه گیری شد. گروه های مورد و شاهد از لحاظ سن، جنس و سابقه اعتیاد با یکدیگر تفاوتی نداشتند. میزان درد در هر دو گروه در ساعت ۸ پس از عمل به اوج رسیده و در ساعات ۱۲ و ۲۴ کاهش می یافت. میزان درد اندازه گیری شده به هر دو شیوه VAS و NRS الگوی یکسانی را نشان دادند. درد در گروه مورد در تمام ساعات بررسی شده به صورت معنی داری کمتر از گروه شاهد بود. دو گروه از لحاظ ساعت دریافت نخستین مسکن بعد از عمل تفاوت معنی داری نداشتند ولی دفعات دریافت مسکن در گروه مورد به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود. این مطالعه برخلاف بررسی های قبلی، تزریق بی حس کننده ها را در کاهش دردهای پس از عمل آپاندکتومی بیماران موثر نشان داد.

واژگان کلیدی: درد، بیحس کننده موضعی، آپاندیسیت حاد، درد پس از عمل

مقدمه

کنترل درد در بیماران جراحی یکی از مشکلات شایع در این بخش است اما با وجود استفاده مکرر و وسیع از مسکن‌ها، عده ای از بیماران دچار عوارض ناشی از درد می شوند (۱). تجویز ضد درد قبل از عمل (Pre-emptive analgesia) مفهوم جدیدی است که مبتنی بر تجویز ضددردها یا بی حس کننده های موضعی قبل از انجام عمل جراحی است. مطالعات قبلی کارایی این شیوه، را در جراحی های الکتیو برداشت لوزه ها، اعمال جراحی دهانی (۲)، ترمیم فتق کشاله ران، برداشتن کیسه صفرا (۳)، برخی اعمال ارتوپدی (۴) و لاپاروسکپی شکمی (۵) نشان داده است.

تئوری موجود در مورد مکانیزم اثر این شیوه بر اساس بررسی های انجام شده بر روی موش های آزمایشگاهی استوار است. در این مطالعات نشان داده شده است که هر تحریک شدیدی باعث تهییج سیستم عصبی مرکزی می شود. این حالت تهییج باعث می شود تا تحریک مختصر بعدی نیز پاسخ شدیدی را دریافت دارد. این پدیده تأثیر پذیری سیستم عصبی مرکزی (CNS Plasticity) نامیده می شود. نشان داده شده است که بلوک عصب محیطی قبل از تحریک شدید اولیه می تواند با پیشگیری از تهییج سیستم عصبی مرکزی از بروز این پدیده جلوگیری نماید. بر همین اساس تصور می شود که برش های جراحی به عنوان یک تحریک شدید به شیوه مشابهی باعث تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی شده و دردهای پس از عمل را افزایش می دهد. لذا انتظار می رود با کنترل اینگونه تحریکات قبل از عمل دردهای پس از عمل کاهش یابد (۶ و ۷).

این نظریه لیکن در مورد جراحی های اورژانس نظیر شکم حاد و آپاندیسیت حاد که بیمار تجربه درد را قبل از عمل داشته است، با چالش روبرو می گردد. طبق این نظر انتظار می رود بی حس کردن موضعی در بیماران آپاندیسیت حاد و شکم حاد به دلیل آغاز درد ناشی از بیماری قبل از انجام عمل و تهییج سیستم عصبی مرکزی بر دردهای پس از عمل بی تاثیر باشد اما نتایج حاصل از کاربرد این شیوه

در کاهش دردهای پس از عمل نتایج متناقضی را به دست داده است (۸ و ۹). از طرفی این نظریه با تجربه شخصی بسیاری از جراحان که این تکنیک را در بیماران شکم حاد و آپاندیسیت حاد مورد استفاده قرار داده اند نیز متفاوت است (۹).

به نظر می رسد عواملی که ممکن است باعث تناقض های بدست آمده در مطالعات قبلی شده باشد شامل موارد زیر گردد:

(۱) انتخاب بیماران متفاوت

(۲) زمان تجویز داروی بی حسی

(۳) شیوه کنترل درد بعد از عمل

(۴) مدت زمان بررسی درد پس از عمل

براین اساس، در این مطالعه با انتخاب بیماران یکسان (مبتلا به آپاندیسیت حاد) و در نظر گرفتن ۲۴ ساعت نخست پس از عمل به عنوان مدت زمانی که بیمار بیشترین شدت درد را تجربه می نماید و ثبت داروهای ضد درد مصرفی برای بیمار در ۲۴ ساعت نخست پس از عمل به دنبال بررسی اثر تزریق بی حس کننده های موضعی پس از برش و پیش از دوختن زخم بوده ایم. ضمن آنکه در مطالعات قبلی بر اساس نظریه فوق بی حس کننده ها قبل از انجام برش تزریق می شوند در حالی که در این مطالعه تزریق بی حس کننده پس از انجام برش بوده است.

هدف از این مطالعه، تعیین اثر تزریق بیحس کننده های موضعی پس از برش و پیش از دوختن زخم بر دردهای پس از عمل در بیماران اورژانس با تجربه درد قبلی و مقایسه آن با دارونما بوده است.

روش کار

این بررسی یک کارآزمایی شاهددار دوسوکور بود. نمونه گیری به روش متوالی انجام شد. بیماران جهت تقسیم تصادفی بطور یک درمیان در گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. نمونه ها، بیمارانی بودند که با تشخیص آپاندیسیت حاد جهت برداشتن آپاندیس در بیمارستانهای دانشگاهی شهر کرمان بستری شده بودند. بیمارانی که

تجزیه و تحلیل نتایج شامل مقایسه خصوصیات فردی دو گروه و میانگین نمره درد دو گروه در ساعات مختلف با استفاده از آزمونهای آماری تی و مجذور کای انجام شد. در مواردی که پراکندگی گروهها تفاوت معنی داری داشتند از آزمون من ویتنی استفاده شد. آنالیز با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 9.01 بر روی یک کامپیوتر شخصی انجام گردید. سطح معنی داری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

تعداد ۱۴ زن و ۲۶ مرد بیمار وارد مطالعه شده و بطور یک در میان به دو گروه مساوی تقسیم شدند. میانگین سنی نمونه ها ۲۴/۹۵ سال با انحراف معیار ۸/۹ سال بود. محدوده سنی بیماران از ۱۶ تا ۵۰ سال بود. تعداد ۹ نفر از بیماران (۲۲/۵٪) سابقه اعتیاد به مواد مخدر را ذکر می نمودند. دو گروه از لحاظ سن، جنس و سابقه اعتیاد تفاوت معنی داری با هم نداشتند. میانگین نمره VAS در گروه مورد و شاهد در تمام ساعات مطالعه شده تفاوت معنی داری داشت. همانگونه که در نمودار ۱ مشاهده میگردد میانگین نمره VAS در گروه مورد کمتر از گروه شاهد است. آزمون آماری تی در ساعت ۴ بعد از عمل ($p=0/03$) و ساعت ۸ بعد از عمل ($p=0/002$) و آزمون آماری من ویتنی در ساعت ۱۲ بعد از عمل ($p=0/0003$) و ساعت ۲۴ بعد از عمل تفاوت را معنی دار نشان داد ($P<0/0001$).

همانگونه که در نمودار شماره ۲ مشاهده می شود میانگین نمره آزمون NRS در گروه شاهد بالاتر از گروه مورد است. آزمون آماری تی در ساعت ۴ بعد از عمل ($p=0/02$) و ساعات ۸ بعد از عمل ($P<0/0001$) و آزمون آماری من ویتنی در ساعت ۱۲ بعد از عمل ($P<0/0001$) و ساعت ۲۴ بعد از عمل تفاوت را معنی دار نشان داد ($P<0/0001$).

پس از عمل آپاندکتومی طبق روتین بخش جراحی از مورفین، پتیدین، سیکلوپنتولات و دیکلوفناک جهت کاهش درد بیماران استفاده شده بود. تعداد بیماران گروه

علاوه بر آپاندکتومی عمل دیگری نیز بر روی آنان انجام شده بود، وارد مطالعه نشدند. موارد شناخته شده دیابت، حساسیت به بی حس کننده های موضعی یا بیمارانی که آپاندیسیت عارضه دار (پرفوره یا گانگرنه) داشتند از مطالعه حذف شدند. اعتیاد به مواد مخدر به عنوان معیار خروج در نظر گرفته نشد؛ زیرا با تقسیم تصادفی احتمال وجود افراد معتاد در دو گروه یکسان بود.

قبل از انجام پژوهش، موافقت بیماران برای شرکت در مطالعه گرفته شد. در گروه مورد پس از انجام عمل و قبل از بستن زخم، مخلوط ۲ mg/kg لیدوکائین ۲٪ همراه با ۰/۵ mg/kg بویواکائین ۰/۵٪ بصورت تزریق زیر فاشیای عضله مایل خارجی و زیر جلد تزریق گردید. در گروه شاهد از همان حجم سرم نمکی ۰/۹٪ استفاده شد. علت انتخاب ترکیب لیدوکائین و بویواکائین، شروع سریع اثر لیدوکائین (کمتر از ۲ دقیقه) و زمان اثر طولانی تر بویواکائین (۴ تا ۷ ساعت) بود؛ ضمن آنکه در مطالعات قبلی نیز از همین ترکیب استفاده شده بود (۸ و ۹).

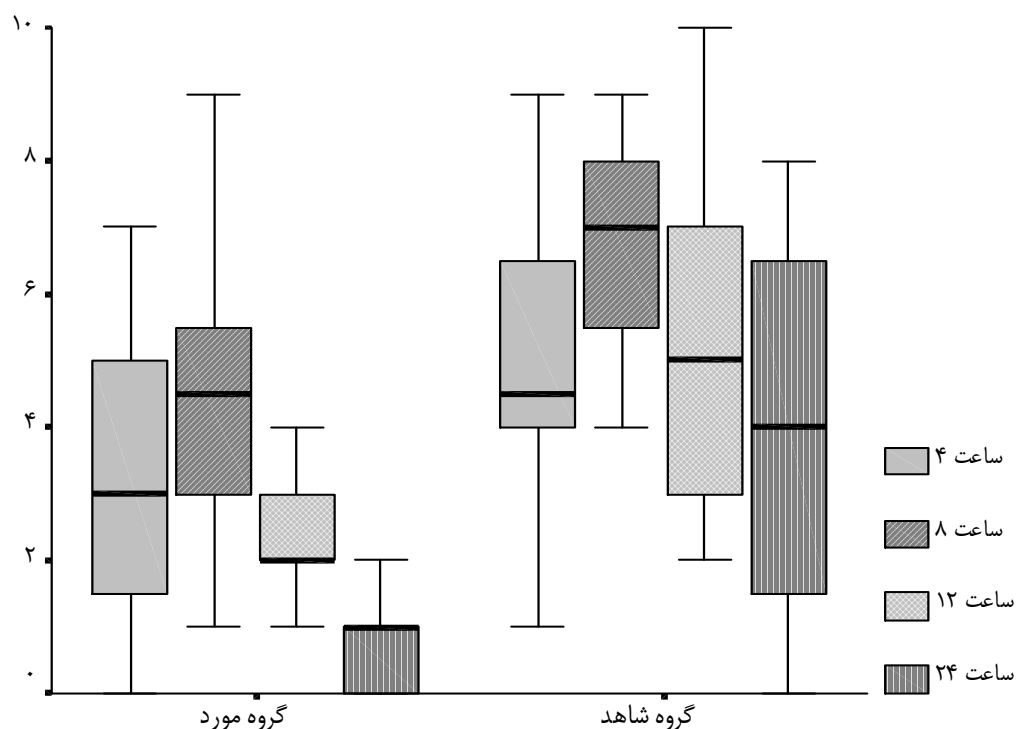
بیهوشی در تمام موارد از نوع عمومی و برای هر دو گروه یکسان بود. برش جراحی در تمام بیماران، برش مک بورنی بود. طول زخم جهت انجام یک عمل آپاندکتومی غیر عارضه دار و در هر دو گروه تقریباً یکسان بود. زخم در تمامی بیماران بسته شد. دریافت داروی ضد دردی تزریقی پس از عمل طبق روتین بخش جراحی صورت می گرفت.

میزان درد در تمام بیماران با استفاده از روشهای VAS (مقیاس آنالوگ دیداری) (۱۰) و NRS (مقیاس نمره دهی عددی) اندازه گیری گردید. این دو روش اندازه گیری میزان درد را با ارائه صورتهای نشاندهنده درد و مقیاس خطی نشانگر درد امکانپذیر می ساخت (۱۱ و ۱۲). میزان درد به این شیوه در ساعات ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل اندازه گیری گردید.

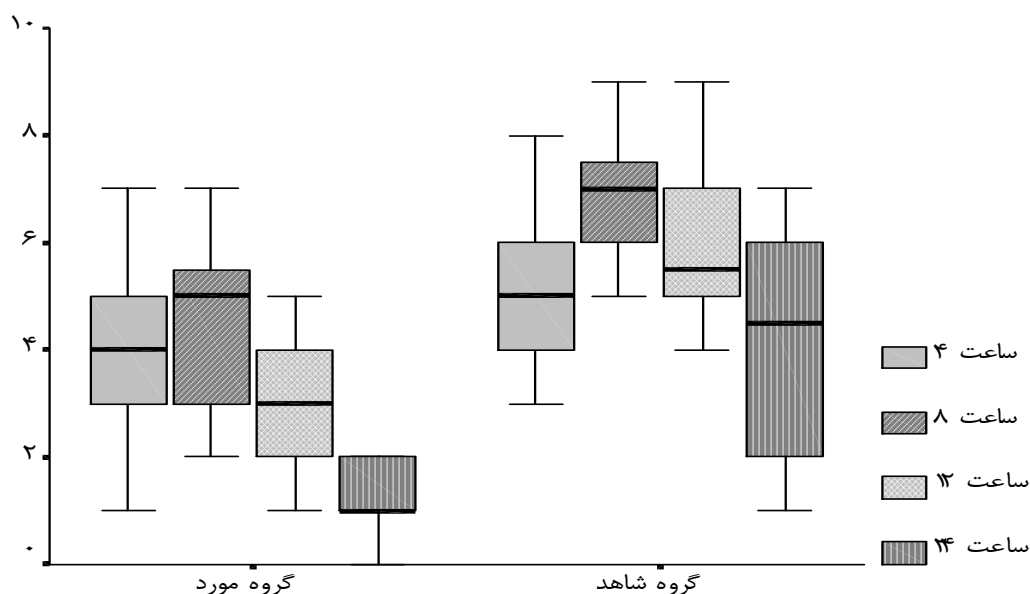
بیمار، متخصص بیهوشی، پرسنل بخش و مسئول اندازه گیری میزان درد از تعلق فرد به گروه مورد یا شاهد اطلاعی نداشتند. میزان تجویز داروهای مسکن در اتاق بهبودی و بخش طبق روتین و برای همه یکسان بود.

شاهد ($1/35 \pm 0/59$) بود ($P < 0/0001$)؛ ولی در مورد ساعت دریافت اولین مسکن بین این دو گروه تفاوتی مشاهده نشد.

مورد که از هیچیک از داروهای مسکن استفاده ننموده اند بیشتر از بیماران گروه شاهد است. میانگین دفعات دریافت مسکن در گروه مورد ($0/5 \pm 0/69$) کمتر از گروه



نمودار ۱ - نمره آزمون VAS در بیماران آپاندکتومی شده (مورد و شاهد) در ساعات مختلف پس از عمل



نمودار ۲ - نمره آزمون NRS بیماران آپاندکتومی شده (مورد و شاهد) در ساعات مختلف پس از عمل

بحث

کنترل دردهای پس از عمل از جهات گوناگون واجد اهمیت است. تمایل به کاهش مدت بستری بیماران در بخش های بیمارستانی با هدف کاهش هزینه های درمانی، کاهش احتمال بروز عفونت های بیمارستانی و افزایش رضایت و رفاه بیمار از جمله این موارد است (۸)؛ از سوی دیگر مطالعه منتشر نشده ای از نگارنده نشان داد بیش از یک سوم بیماران بستری در بخش های جراحی بیمارستان های آموزشی کرمان معتاد به مواد مخدراند. مسلماً کنترل درد در این افراد مشکلتر بوده و نیاز به دوزهای دارویی بیشتری دارد.

استفاده از بی حس موضعی قبل از عمل یکی از شیوه های نوین کاهش دردهای پس از عمل است که در صورت تاثیر می تواند به حل این مشکل کمک کند. این شیوه در جراحی های مختلف و مطالعات گوناگون نتایج متفاوتی به بار آورده است، به گونه ای که در حال حاضر بر سر تاثیر این روش اختلاف نظر وجود دارد. این اختلاف نظر با توجه به شرایط متفاوت مطالعات انجام شده تاحدی قابل توجیه است.

به طور مثال تکنیک تزریق ماده بی حس در این مطالعات متفاوت است. همین امر مقایسه نتایج را مشکل می سازد. تزریق ماده بی حس قبل از عمل، عنوانی بسیار کلی و مبهم است که در مطالعات مختلف برداشت های گوناگونی از آن شده است. به طور مثال برخی مطالعات بی حس کننده های موضعی نظیر بوپروکائین را مورد استفاده قرار داده اند (۱۶-۱۳) درحالی که برخی دیگر از بی حس های اپی دورال با نارکوتیک ها بهره برده اند (۱۸-۱۵).

با این وجود برخی یافته ها جای هیچگونه شک و ابهامی ندارد. به طور مثال ترکیب تزریق ماده بی حس قبل و بعد از عمل جراحی به عنوان مؤثرترین شیوه کاهش دردهای پس از عمل پذیرفته شده است. این یافته با تئوری وجود دو فاز مجزای ایمپالس های درد همخوانی دارد. فاز نخست طبق این تئوری مربوط به برش زخم و فاز دوم ناشی از التهاب ناحیه است. استفاده از بی حس کننده ها

قبل و بعد از عمل این ایمپالس ها را در هر دو فاز کنترل می کنند (۱۹).

موضوع دیگری که مورد تأیید همگان قرار گرفته است تأثیر بیشتر بی حس های موضعی نسبت به بی حس های نخاعی یا اپی دورال است. این موضوع نشان می دهد بلوک لوکال محل زخم بهتر از بی حس نخاعی یا اپیدورال می تواند درد را کاهش دهد (۳ و ۱۶).

اما در مورد جراحی های اورژانس و شکم حاد جراحی این تجربه اندک بوده و برخی موارد تجربه شده بی تاثیر بی حس کننده های موضعی را نشان داده اند (۸ و ۹). توضیحی که در مورد علت این پدیده بیان شده این است که در این دسته از بیماران به دلیل تحریک اولیه درد سیستم عصبی مرکزی تهییج شده و لذا بی حس کردن موضعی تاثیری در کنترل این فرآیند نخواهد داشت.

عطف به مطالب فوق و با توجه به اینکه برخی جراحان استفاده کننده از این روش علیرغم یافته های منفی دو مطالعه فوق در عمل تاثیر این روش را در کاهش دردهای پس از عمل ملموس دانسته اند (۹). مطالعه حاضر برای بررسی تاثیر تزریق ترکیب لیدوکائین و بوپروکائین پس از انجام برش و عمل جراحی و پیش از بستن زخم در محل زخم جراحی بیماران اپاندکتومی شده و مقایسه آن با گروه شاهد با دارونما به روش دو سو کور طراحی و اجرا شده است. در این مطالعه از گروه شاهد بدون دارونما استفاده نشد که این موضوع از محدودیتهای این بررسی می باشد.

میزان درک درد در گروه مورد که تحت درمان با مخلوط لیدوکائین و بوپروکائین قرار گرفته بود با هر دو آزمون در تمام ۲۴ ساعت پس از عمل کمتر از گروه شاهد بود. این نتیجه با نتایج مطالعه پیتر ویلارد (۸) که بر روی ۲۴ بیمار آپاندکتومی شده انجام شده بود و مطالعه کلایفورد (۹) که بر روی ۶۰ بیمار در ۳ گروه مورد، نرمال سالین و بدون تزریق انجام شده بود مغایر بود. در دو مطالعه اخیر تفاوت معنی داری در میزان درک با تزریق بی حس کننده های موضعی مشاهده نشده بود لیکن نتایج هر دو مطالعه

احتمالاً به دلایل مختلفی که در زیر به آن اشاره خواهد شد با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد.

اولاً آنکه مطالعه پیتربعلت حذف برخی از نمونه ها توان (Power) پائینی داشته (حدود ۶۰٪) و می توان عدم مشاهده رابطه را در آن مطالعه به این امر مرتبط دانست. ثانیاً تزریق موضعی بی حس کننده ها با تکنیک های مختلف قابل انجام است و ممکن است تغییراتی بعضاً جزئی در این تکنیک باعث گردد تا این روش کارایی یابد. در مطالعه ما حجم تزریق انجام شده نسبت به مطالعات قبلی کمتر بوده است. باتوجه به استفاده از لیدوکائین ۲٪ در مطالعه حاضر، حجم تزریق از ۲۰ میلی لیتر در مطالعات قبلی به ۱۰ سی سی کاهش یافت. گرچه ترقیق بی حس کننده ها ممکن است باعث افزایش منطقه بلوک شده گردد لیکن تزریق حجم زیاد مایع می تواند در فاز دوم (التهاب زخم) سبب بروز درد گردد.

تفاوت دیگری که در مطالعه ما با مطالعات قبلی قابل ذکر است استفاده از دوزهای متناسب با وزن بیمار است. درحالیکه در آن مطالعات دوز دارو ثابت بود؛ در مطالعه ما دوز دارو براساس وزن بیمار محاسبه می گردید. ممکن است تنظیم بهتر دوز دارو تأثیر آن را افزایش داده باشد.

اما مهمترین تفاوتی که بین مطالعه حاضر و مطالعات قبلی وجود دارد، زمان اندازه گیری درد است. به طور مثال در مطالعه کلایفورد اندازه گیری میزان درد یک بار در هر روز و به مدت ۵ روز پس از عمل انجام می گرفت درحالیکه در مطالعه فعلی، میزان درد در ۲۴ ساعت نخست پس از عمل و بصورت چندساعت یکبار انجام شد.

با توجه به اینکه اثر بی حس کننده های موضعی استفاده شده در این مطالعه درحد چند ساعت است انتظار می رود کاهش درد نیز در ساعات اولیه پس از عمل صورت گیرد. دقیقاً به همین دلیل اندازه گیری میزان درد و مقایسه آن با گروه شاهد در ساعات اولیه پس از عمل منطقی تر به نظر می رسد.

علت دیگر انتخاب این زمان ها برای اندازه گیری درد، اهداف نسبتاً متفاوت دو مطالعه بوده است. مطالعه کلایفورد بیشتر کاهش مدت بستری را به عنوان شاخص نهایی تأثیر در نظر دارد درحالیکه مطالعه حاضر کاهش درد و بهبود رضایت بیمار را خصوصاً در ساعات نخست پس از عمل مد نظر داشته است. ضمن آنکه در این مدت دسترسی به بیماران بهتر بوده و پس از آن به علت ترخیص برخی بیماران اندازه گیری درد امکانپذیر نبوده است.

نکته اخیر در مورد زمان اثر ممکن است ناشی از مکانیزم اثر متفاوت این تکنیک باشد. در حالی که گمان می رود اثر تزریق بی حس کننده ها در اعمال جراحی الکتیو از طریق جلوگیری از تحریک سیستم عصبی مرکزی قبل از تهییج مرکزی باشد؛ اما همانگونه که در روش کار نیز ذکر گردید در این مطالعه تزریق بی حس کننده پس از انجام برش و عمل بوده است و لذا تأثیر آن بر سیستم عصبی مرکزی مورد بررسی قرار نگرفته است. بر این اساس نتایج این مطالعه مطرح می سازد که کنترل موضعی درد در هر زمان بتواند بر میزان درد اثر کنترل کننده ای داشته باشد. از سوی دیگر این فرض نیز وجود دارد که اثر مشاهده شده در مطالعه حاضر ناشی از اثر مستقیم بی حس کننده ها باشد و هیچگونه فعل و انفعالی به صورت مرکزی انجام نشده باشد.

در مجموع می توان گفت یافته های مطالعه حاضر تأثیر تزریق زیرجلدی بی حس کننده های موضعی را در محل برش جراحی قبل از بستن زخم در کاهش دردهای پس از عمل در ۲۴ ساعت نخست پس از عمل تأیید می کند و این نظر که استفاده از بی حس کننده های موضعی را در بیماران مبتلا به شکم حاد بعلت تجربه قبلی درد کلا بی اثر می داند زیر سوال می برد. به نظر می رسد نمی توان با استناد به نتایج مطالعات معدود و تکیه بر یک نظریه، تأثیر بی حس کننده ها را در کاهش درد پس از عمل به کلی کنار گذاشت و لازم است تحقیقات در این زمینه تا حصول به نتیجه ای مطمئن و قابل اعتماد ادامه یابد.

References:

1. Johan J. Boica Post operative pain; the management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger 1990, 461-80.
2. Tuffin J, Cun liffe D, Shaw S. Do local analgesics injected at the time of third molar removal under general anesthesia reduce significantly post operative analgesic requirements? A double-blind controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989; 27: 27-32.
3. Tversky M, Cozacov C, Ayache M, et al. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 29-35.
4. McQuay H, Carroll D, Moore R. Postoperative orthopedic pain—the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-95.
5. Ke RW, Portera SG, Bagous W, et al. A randomized, double-blind trial of preemptive analgesia in laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 972-5.
6. Woolf CJ. Evidence of a central component of post injury pain-hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
7. Woolf CJ, Wall PD. Relative effectiveness of primary afferent fibers of different origin in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci* 1986; 6: 1433-42.
8. Willard PT, Blair NP. Is wound infiltration with anesthetic effective a pre-emptive analgesia? A clinical trial in appendectomy patients. *CJS* 1997; 40: 213-7.
9. Ko CY, Thompson JE Jr Alcantara A, et al. Preemptive analgesia in patients undergoing appendectomy. *Arch Surg* 1997; 132: 874-8.
10. Price DD, Bush FM, Long S, et al. Comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scale. *Pain* 1994; 56: 217-26.
11. Chapman CR, syijala K. Measurement of pain. In: The management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990, 580-94.
12. Jebels J, Reilly JS, Gutierrez J, et al. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* 1991; 47: 305-8.
13. Buggedo G, Carcamo C, Mertens R, et al. Precutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for post-herniorrhaphy pain management in adults. *Reg Anesth* 1990; 15: 130-3.
14. Woolf C, Chong MS. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
15. Heard S, Edwards W, Ferari D. Analgesic effects of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective, double blind study. *Anesth Analg* 1992; 74: 822-6.
16. McQuay H, Carroll D, Moore R. Postoperative orthopedic pain – the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-5.
17. Woolf C, Wall P. Morphine-sensitive and morphine-insensitive actions of C-fiber input on the rat spinal cord. *Neurosci lett* 1986; 64: 221-5.
18. Ejlersen E, Andersen H, Eliassen K, et al. A comparison between preincisional and postoncisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992; 74: 495-8.